



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

v

Internationale Klassifikation: C 07 d 57/02

Gesuchsnummer: 3869/67

Anmeldungsdatum: 17. März 1967, 16¼ Uhr

Patent erteilt: 15. Dezember 1969

Patentschrift veröffentlicht: 30. Januar 1970

## HAUPTPATENT

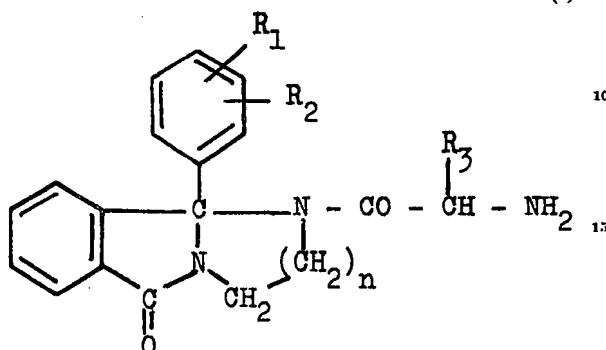
J. R. Geigy AG, Basel

## Verfahren zur Herstellung von neuen, kondensierten heterocyclischen Verbindungen

Dr. Wilfried Graf, Binningen, ist als Erfinder genannt worden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, kondensierten heterocyclischen Verbindungen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in welcher

R<sub>1</sub>  
und

R<sub>2</sub> Wasserstoffatome, niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen oder Halogenatome bedeuten,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe und

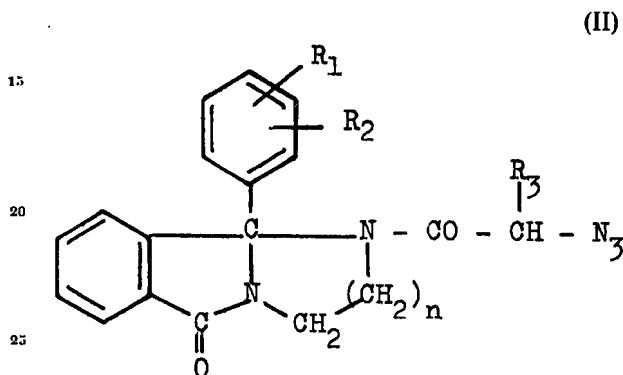
n 1, 2 oder 3 bedeutet,  
sind bisher nicht bekannt geworden.

Wie nun gefunden wurde, besitzen diese neuen Verbindungen und ihre Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere analgetische Wirksamkeit. Sie können oral, rektal oder in Form wässriger Lösungen auch parenteral, z. B. zur Behandlung von rheumatischen und andern entzündlichen Krankheiten, zur Linderung und Behebung von Schmerzen, von Hustenreizen oder Erregungszuständen verschiedener Genese, verabreicht werden.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I und den zugehörigen Zwischenprodukten sind R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> als niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen z. B. die Methyl-,

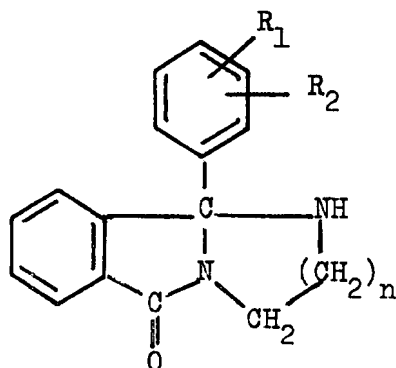
Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl- oder tert. Butylgruppe bzw. die Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, Isobutoxy- oder sek. Butoxygruppe, und als Halogenatom z. B. ein Chlor-, Brom- oder Fluoratom. Eine niedere Alkylgruppe R<sub>3</sub> ist beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder Isobutylgruppe.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihrer Säureadditionssalze reduziert man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

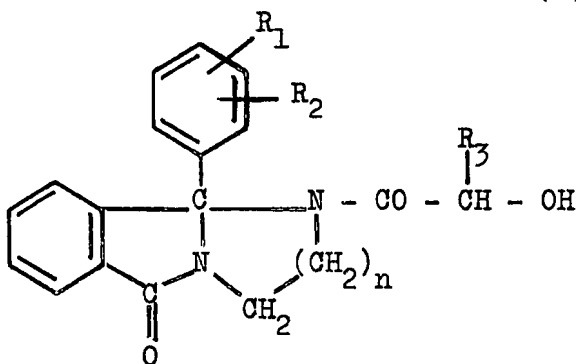


in welcher R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und n die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, und führt die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein Additionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure über. Die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel I kann z. B. mittels Zinn(II)chlorid und Salzsäure in Methanol oder Äthanol, oder mittels Zink oder Eisen in Eisessig oder Gemischen von Salzsäure und Essigsäure vorgenommen werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können auch durch katalytisch aktivierten Wasserstoff reduziert werden. Als Katalysator kann z. Z. Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle und als Lösungsmittel Dioxan, Äthanol, Methanol oder Tetrahydrofuran bei Normaldruck oder mässig erhöhtem Druck und Raumtemperatur verwendet werden.

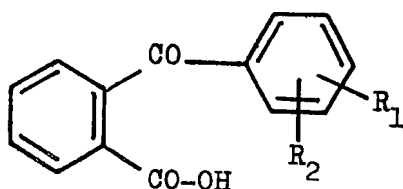
Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II sind ihrerseits z. B. durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel III,



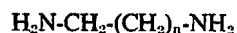
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit Halogeniden, insbesondere Chloriden oder Bromiden, oder mit Anhydriden von niederen  $\alpha$ -Halogen-,  $\alpha$ -Arensulfonyloxy- oder  $\alpha$ -Methansulfonyloxyalkansäuren in An- oder Abwesenheit geeigneter Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z. B. Chlorbenzol oder Dimethylformamid, in der Wärme, z. B. bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und Umsetzung der erhalten reaktionsfähigen Ester von Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit Natriumazid in organischen Reaktionsmedien, wie z. B. Aceton, dem gegebenenfalls wenig Essigsäure beigelegt ist, herstellbar. Einige Verbindungen der allgemeinen Formel III sind bekannt und weitere analog den bekannten herstellbar. Sie entstehen z. B. beim Erhitzen von *o*-Benzoylbenzoesäuren der allgemeinen Formel V



mit Alkandiaminen der allgemeinen Formel VI,



(III)

(IV)

(V)

(VI)

wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, vorzugsweise auf Temperaturen von 120 bis 180 °, in An- oder Abwesenheit von organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Chlorbenzol, *o*-Dichlorbenzol, Toluol, Xylol, Amylalkohol.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden anschliessend gewünschtenfalls in üblicher Weise in ihre Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren übergeführt. Beispielsweise versetzt man eine Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel I in einem organischen Lösungsmittel mit der als Salzkomponente gewünschten Säure oder mit einer Lösung derselben. Vorzugsweise wählt man für die Umsetzung organische Lösungsmittel, in denen das entstehende Salz schwer löslich ist, damit es durch Filtration abgetrennt werden kann. Solche Lösungsmittel sind z. B. Äthanol, Methanol-Diäthyläther oder Äthanol-Diäthyläther.

Zur Verwendung als Arzneistoffe können anstelle freier Basen pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze eingesetzt werden. Dabei ist es von Vorteil, wenn die als Arzneistoffe zu verwendenden Salze gut kristallisierbar und nicht oder wenig hygroskopisch sind. Zur Salzbildung mit Verbindungen der allgemeinen Formel I können z. B. die Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, 2-Hydroxy-äthansulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenyllessigsäure, Mandelsäure und Embonsäure verwendet werden.

Die neuen Wirkstoffe werden, wie weiter vorne erwähnt, peroral, rektal und parenteral verabreicht. Die täglichen Dosen der freien Basen sowie von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen derselben bewegen sich zwischen 10 und 1000 mg für erwachsene Patienten. Geeignete Doseneinheitenformen, wie Dragées, Tabletten, Suppositorien oder Ampullen, enthalten vorzugsweise 10-200 mg eines erfindungsgemässen Wirkstoffs. Ferner kommt auch die Anwendung entsprechender Mengen von nicht-einzeldosierten Applikationsformen, wie Sirups, in Betracht.

Doseneinheitenformen für die perorale Anwendung enthalten als Wirkstoff vorzugsweise zwischen 5-90% einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes einer solchen. Zu ihrer Herstellung kombiniert man den Wirkstoff z. B. mit festen pulverförmigen Trägerstoffen, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit; Stärken, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, ferner Laminariapulver oder Citruspulpulver; Cellulosederivaten oder Gelatine, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyäthylenglykolen, zu Tabletten oder zu Dragée-Kernen. Letztere überzieht man beispielsweise mit konzentrierten Zuckerlösungen, welche z. B. noch arabischen Gummi, Talk und/oder Titandioxyd enthalten können, oder mit einem in leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelösten Lack. Diesen Überzügen können Farbstoffe zugefügt werden, z. B. zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen. Als weitere orale Doseneinheitenformen eignen sich Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin. Die Steckkapseln enthalten den Wirkstoff vorzugsweise als Granulat, z. B. in Mischung mit Füllstoffen, wie Maisstärke, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magne-

siumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, wie Natriummetabisulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) oder Ascorbinsäure. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als Doseneinheitenformen für die rektale Anwendung kommen z. B. Suppositorien, welche aus einer Kombination eines Wirkstoffes oder eines geeigneten Salzes desselben mit einer Neutralfettgrundlage bestehen, oder auch Gelatine-Rektalkapseln, welche eine Kombination des Wirkstoffes oder eines geeigneten Salzes desselben mit Polyäthylenglykolen enthalten, in Betracht.

Ampullen zur parenteralen, insbesondere intramuskulären Verabreichung enthalten vorzugsweise ein wasserlösliches Salz eines Wirkstoffes in einer Konzentration von vorzugsweise 0,5-5%, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Stabilisierungsmitteln und Puffersubstanzen, in wässriger Lösung.

Die folgenden Vorschriften sollen die Herstellung von Tabletten und Dragées näher erläutern:

a) 1000 g Wirkstoff, z. B. 1-Glycyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on werden mit 351,60 g Lactose und 339,40 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung von 20 g Stearinsäure befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man 320 g Kartoffelstärke, 400 g Talk, 5,00 g Magnesiumstearat und 64 g kolloidales Siliciumdioxid zu und presst die Mischung zu 10 000 Tabletten von je 250 mg Gewicht und 100 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilkernen zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

b) Aus 250 g Wirkstoff, z. B. 1-Glycyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo-[2,1-a]isoindol-5-on, 175,90 g Lactose und der alkoholischen Lösung von 10 g Stearinsäure stellt man ein Granulat her, das man nach dem Trocknen mit 56,60 g kolloidalem Siliciumdioxid, 165 g Talk, 20 g Kartoffelstärke und 2,50 g Magnesiumstearat mischt und zu 10 000 Dragée-Kernen presst. Diese werden anschliessend mit einem konzentrierten Sirup aus 502,28 g krist. Saccharose, 6 g Schellack, 10 g arabischem Gummi, 0,22 g Farbstoff und 1,5 g Titan-dioxid überzogen und getrocknet. Die erhaltenen Dragées wiegen je 120 mg und enthalten je 25 mg Wirkstoff.

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und von bisher nicht beschriebenen Zwischenprodukten näher, soll jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel

a) Eine Anschlämmung von 33,3 g 1-Azidoacetyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on in 500 ml Methanol wird innerhalb einer Stunde portionenweise mit einer Lösung von 39 g Zinn(II)chlorid in 50 ml konz. Salzsäure und 140 ml Methanol versetzt. Nach insgesamt 2 Stunden wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mittels Natronlauge auf pH 9 gestellt. Das dabei amorph ausgefallene Produkt wird in verdünnter Schwefelsäure gelöst und die Lösung mit Natronlauge neutralisiert. Dabei kristallisiert das Rohprodukt aus. Durch Umkristallisation aus Toluol erhält man das reine 1-Glycyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol vom Smp. 165 bis 166,5°.

In analoger Weise werden hergestellt:

- b) 1-Glycyl-10b-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on;
- c) 1-Glycyl-11b-phenyl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-[1,3]diazepino[2,1-a]isoindol-7-on;
- d) 1-Glycyl-9b-(p-chlorphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;
- e) 1-Glycyl-9b-(p-methoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;
- f) 1-Glycyl-9b-(p-äthoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;
- g) 1-Glycyl-9b-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;
- h) 1-Glycyl-9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;
- i) 1-Glycyl-10b-(p-methoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on;
- j) 1-Alanyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;
- k) 1-(2-Amino-butyryl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on.

Die Ausgangsstoffe für obiges Beispiel werden wie folgt erhalten:

a') 25 g 9b-Phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on (Smp. 150-151°) werden mit 34,2 g Chloressigsäureanhydrid in 100 ml Chlorbenzol 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen unter Vakuum wird der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man das 1-Chloracetyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on vom Smp. 156-158° erhält.

Analog erhält man:

- b') 1-Chloracetyl-10b-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-pyrimidino[2,1-a]isoindol-6(2H)-on, Smp. 157°;
- c') 1-Chloracetyl-11b-phenyl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-1,3-diazepino[2,1-a]isoindol-7-on, Schmelzpunkt 203 bis 207°;
- d') 1-Chloracetyl-9b-(p-chlorphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on, Smp. 163-165,5°;
- e') 1-Chloracetyl-9b-(p-methoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on, ölig;
- f') 1-Chloracetyl-9b-(p-äthoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on, Smp. 132-135°;
- g') 1-Chloracetyl-9b-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on, ölig;
- h') 1-Chloracetyl-9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on, ölig;
- i') 1-Chloracetyl-10b-(p-methoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on, Smp. 135 bis 136°;

j') 1-(2-Brompropionyl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on, Smp. 157 bis 159° (unter Verwendung von 17,5 g 2-Brompropionylchlorid anstelle des Chloressigsäureanhydrids hergestellt);

k') 1-(2-Brombutyryl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on, Smp. 161-164° aus Methanol (unter Verwendung von 18,5 g 2-Brombutyrylchlorid anstelle des Chloressigsäureanhydrids hergestellt).

a'') Zu einer Anschlämmung von 32,6 g 1-Chloracetyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on in 100 ml Aceton und 5 ml Eisessig werden innerhalb einer Stunde 10 g Natriumazid, gelöst in 15 ml Wasser, zutropft. Nach 15stündigem Rühren bei 20 bis 25° werden 100 ml Wasser zugegeben. Das gut kristallisierte Produkt wird nach einer Stunde abgenutscht, mit Wasser-Aceton-Gemisch gewaschen und bei 70° im Vakuum getrocknet. Man erhält so das 1-Azidoacetyl-

-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on vom Smp. 173-176°.

In analoger Weise werden hergestellt:

b<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-10b-phenyl-1,3,4,10b-tetrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on vom Smp. 144-146° (aus Äthanol);

c<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-11b-phenyl-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-7H-[1,3]diazepino[2,1-a]isoindol-7-on vom Schmelzpunkt 207 bis 212° (unter Zersetzung);

d<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-9b-(p-chlorphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;

e<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-9b-(p-methoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;

f<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-9b-(p-äthoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;

g<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-9b-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;

h<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-9b-(3,4-xylyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;

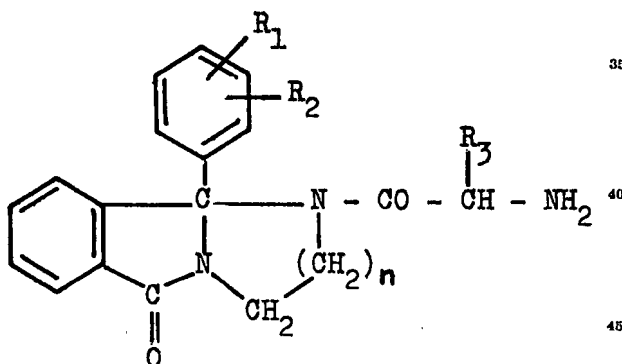
i<sup>2</sup>) 1-Azidoacetyl-10b-(p-methoxyphenyl)-1,3,4,10b-tetrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on;

j<sup>2</sup>) 1-(2-Azidopropionyl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on;

k<sup>2</sup>) 1-(2-Azidobutyryl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on.

#### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen, kondensierten heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in welcher

(I)

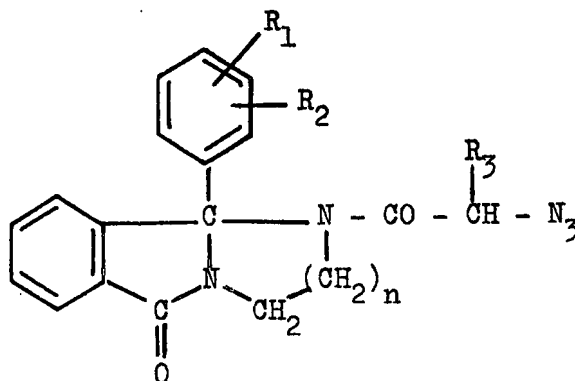
R<sub>1</sub>  
und

R<sub>2</sub> Wasserstoffatome, niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen oder Halogenatome bedeuten,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe n 1, 2 oder 3 bedeutet,

und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

(II)



in welcher R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und n die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, reduziert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein Additionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure überführt.

J.R. Geigy AG

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.